

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Katja Schaaf

Pubertas tarda

Katja Schaaf

Steckbrief

Die Beurteilung der Pubertätsentwicklung ist wesentlicher Bestandteil der klinischen Tätigkeit des Pädiaters. Die Ursachen für ein verspätetes Eintreten der Pubertätsmerkmale sind vielfältig. Eine Pubertas tarda liegt vor, wenn beim sonst gesunden Mädchen (Jungen) jenseits eines chronologischen Alters von 13,5 (14) Jahren noch keine Pubertätszeichen vorhanden sind oder wenn der Zeitbedarf für das Durchlaufen der Pubertät von einem Stadium B2 bis zur Menarche (von den ersten Zeichen bis zum Erreichen eines Tanner-Stadiums P5 [G5]) mehr als 5,0 (5,5) Jahre beträgt oder wenn eine begonnene Pubertätsentwicklung länger als 18 Monate stillsteht. Eine Therapie ist in den meisten Fällen nicht nötig und die Pubertät tritt spontan ein. In schweren Fällen und bei endokrinologischen Ursachen ist eine Hormontherapie notwendig.

Synonyme

- verzögerte Pubertätsentwicklung
- delayed puberty
- konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- Pubertätsstillstand
- constitutional delay

Keywords

- konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- KEV
- Wachstumsverzögerung
- Hypogonadismus

Definition

Eine Pubertas tarda liegt vor, wenn beim sonst gesunden Mädchen (Jungen) jenseits eines chronologischen Alters von 13,5 (14) Jahren noch keine Pubertätszeichen vorhanden sind oder wenn der Zeitbedarf für das Durchlaufen der Pubertät von einem Stadium B2 bis zur Menarche (von den ersten Zeichen bis zum Erreichen eines Tanner-Stadiums P5 [G5]) mehr als 5,0 (5,5) Jahre beträgt oder wenn eine begonnene Pubertätsentwicklung länger als 18 Monate stillsteht. Eine weiterführende Diagnostik sollte somit bei einer ausbleibenden Reifeentwicklung in einem Alter von etwa 13,5 Jahren bei Mädchen und 14,5 Jahren bei Jungen in die Wege geleitet werden. Hat die Pubertätsentwicklung einmal begonnen, schreitet sie kontinuierlich voran und ist im Mittel 3,5 Jahre nach Beginn abgeschlossen.

Epidemiologie

- Die Epidemiologie ist unbekannt.

Häufigkeit

- Definitionsgemäß sind ca. 0,3% aller Jugendlichen von einer verspäteten Pubertätsentwicklung betroffen.
- In ca. 60% der Fälle liegt eine nicht therapiepflichtige Normvariante vor.

Altersgipfel

- keine Daten vorhanden

Geschlechtsverteilung

- Jungen sind häufiger betroffen, allerdings liegen keine genauen prozentualen Angaben vor.

Prädisponierende Faktoren

- positive Familienanamnese
- Leistungssport
- Anorexie
- chronische nicht endokrine Erkrankungen (z.B. Mukoviszidose, schweres Asthma bronchiale, rheumatische Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Mangelernährung, CED, Drogenabusus und andere chronische Erkrankungen)

Ätiologie und Pathogenese

- Die Pubertas tarda kann auf endokrinologischen Störungen beruhen, jedoch auch konstitutionell bzw. durch chronische Erkrankungen bedingt sein.
- Die Pubertas tarda ist durch das vollständige Ausbleiben oder das verzögerte Eintreten der sexuellen Reifung gekennzeichnet.
- Zu den Zeichen der sexuellen Reifung zählen beim weiblichen Geschlecht die Brustentwicklung und die Menarche, beim männlichen Geschlecht die Vergrößerung des Hodenvolumens.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Formen s. Abb. 288.1
- endokrinologisch bedingter permanenter Hypogonadismus:
  - primärer/gonadaler hypergonadotroper Hypogonadismus:
    - Gonadenverlust (angeboren, Operationen)
    - Insuffizienz (Ovarial- und testikuläre Insuffizienz infolge von Zytostatika, Radiotherapie, Infektionen, Steroid- u. Gonadotropinsynthesedefekten)
    - Chromosomenanomalien (Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, komplexe Fehlbildungssyndrome)
  - zentraler, hypogonadotroper Hypogonadismus:
    - Infektionen
    - Traumata
    - Tumoren
    - Operationen (z.B. Kraniopharyngeom)
- Normvarianten der Pubertas tarda:
  - konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV):
    - konstitutionelle Normvariante mit verspätetem Eintreten in die Pubertät (Pubertas tarda)
    - Vorkommen vorwiegend bei Jungen, familiär gehäuft

- andere nicht endokrinologisch bedingte Minderwuchsformen

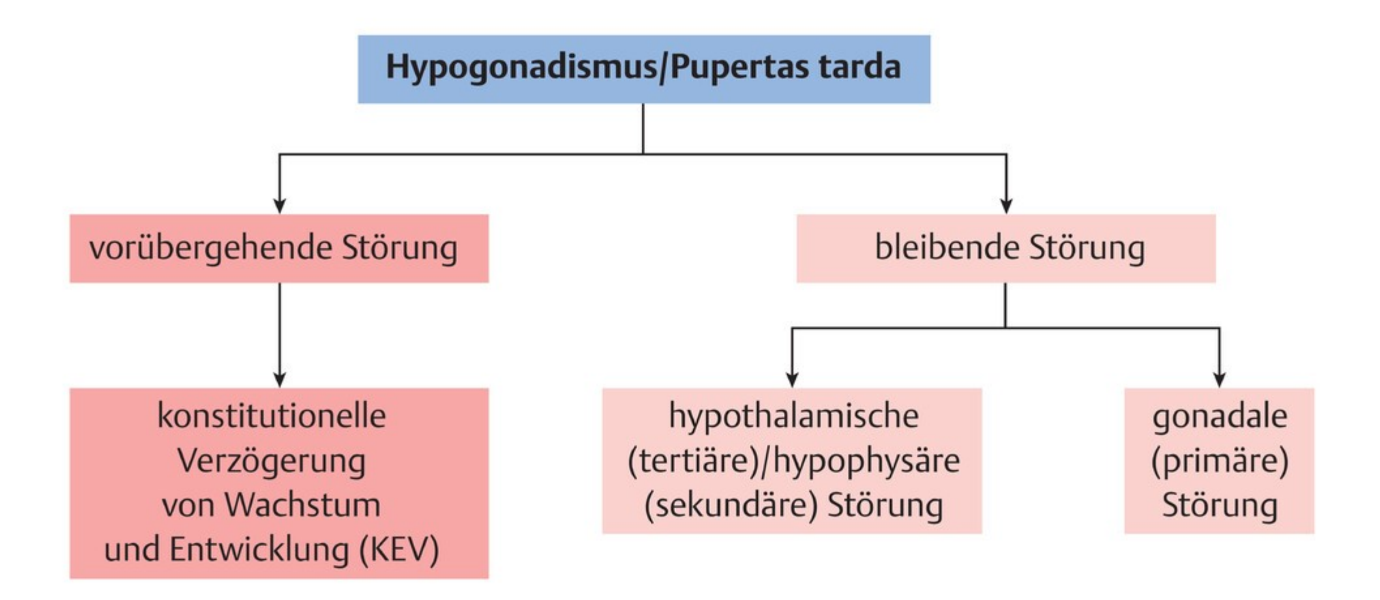


Abb. 288.1 Formen der Pubertas tarda.

(Quelle: Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K. Definition und Formen. In: Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K, Hrsg. Checkliste Pädiatrie. 5., vollständig aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015)

(Quelle: Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K. Definition und Formen. In: Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K, Hrsg. Checkliste Pädiatrie. 5., vollständig aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015)

Symptomatik

- KEV:
  - Pubertätswachstumsschub bleibt zum üblichen Zeitpunkt aus.
  - Größe fällt aus dem bisherigen Verlauf der Perzentilenkurve heraus.
  - Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale ist verzögert.
  - sonst keine weiteren Symptome
  - insbesondere unauffällige motorische und geistige Reife

> **Merke**
>
> Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung kann für die Kinder eine große psychische Belastung sein.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Anamnese und Familienanamnese
- klinische Untersuchung (Ganzkörperstatus mit Tanner-Stadien, Größen- und Gewichtsverlauf)
- Basislabor
- Röntgenbild der linken Hand zur Skelettalterbestimmung
- ggf. erweiterte Stimulationstestung (Buserelin-Test)

Anamnese

- Anamnese mit Frage nach Wachstumsverlauf und Pubertätsbeginn bei den Eltern (bei KEV bei den Eltern oft ebenfalls verzögert, Menarchealter der Mutter, Wachstumsspurt beim Vater)
- chronischen Erkrankungen
- medikamentöse Therapie
- Gewichtsverlauf
- Leistungssport

- Geburtsanamnese
- Riechverhalten

Körperliche Untersuchung

- Bestimmung der anthropometrischen Maße:
  - Größe und Gewicht, Endgrößenbestimmung (verschiedene Methoden)
  - Pubertätsstadien nach Tanner
  - Größe und Gewicht liegen außerhalb des familiären Zielbereichs; bei KEV Verzögerung aller sekundären Geschlechtsmerkmale in gleichem Ausmaß, bei endokrinologischen Störungen oft unterschiedliches Ausmaß der Entwicklung (z.B. ausgebildete Schambehaarung bei noch fehlender Brustentwicklung)
- Jungen weisen mit 14 Jahren noch ein präpubertäres Hodenvolumen unter 3–4ml auf, Mädchen noch ein Bruststadium Tanner 1 nach dem 13. Geburtstag.
- Das Knochenalter ist verzögert.
- Grunderkrankungen jedweder Genese müssen ausgeschlossen werden.

Labor

- Zur Routineuntersuchung gehört der Ausschluss von chronischen Grunderkrankungen.
- Somit sollte die Diagnostik neben einem Blutbild, BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit), GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = Aspartat-Aminotransferase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase), γ-GT (γ-Glutamyltransferase), AP (alkalische Phosphatase), Kreatinin, Gesamteiweiß, IgA (Immunglobulin A), Zöliakie-Laborparameter etc. auch einen Urinstatus einschließen.
- Bestimmung von IGF-1 (Somatomedin-C; IGF-1 = Insulin-like growth factor 1) und IGF-BP3 (insulin-like growth factor-binding protein 3). Die Werte müssen mit dem Knochenalter korreliert werden.
- LH (luteinisierendes Hormon), FSH (follikelstimulierendes Hormon), Testosteron bei Jungen, Östradiol bei Mädchen
- Bestimmung von TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), fT4 (freies Thyroxin), Kortisol, Prolaktin
- in unklaren Fällen LHRH-Agonisten-Test (Buserelin-Test; LHRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon = GnRH) zur Differenzierung von KEV und Hypogonadismus
- in unklaren Fällen Wachstumshormonstimulationstest nach „Priming“ mit Testosteron oder Östrogen: bei KEV normaler Wachstumshormonanstieg
- bei Nachweis eines hypergonadotropen Hypogonadismus (LH ↑, FSH ↑, Gonadotropine ↓) Karyotypisierung zum Ausschluss chromosomaler Anomalien

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Sonografie des inneren Genitales (Hoden/Ovarien normal angelegt?)

Röntgen

- Röntgenbild der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters

MRT

- Bei Bestätigung eines hypogonadotropen Hypogonadismus sollte zum Ausschluss einer Raumforderung, Fehlbildung oder ZNS-Läsion (ZNS = zentrales Nervensystem) ein Schädel-MRT mit Augenmerk auf die Hypothalamus-Hypophysen-Region (Dünnschicht-MRT mit und ohne Kontrastmittel) erfolgen.

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- Bei Nachweis eines hypergonadotropen Hypogonadismus sollten chromosomale

Anomalien durch Bestimmung des Karyotyps ausgeschlossen werden.

- Bei Hypo- oder Anosmie sollte eine HNO-ärztliche (HNO = Hals-Nasen-Ohren) Vorstellung und bei Bestätigung eine molekulargenetische Diagnostik ergänzt werden.
- Bei Nachweis eines hypogonadotropen Hypogonadismus muss weitere molekulargenetische Diagnostik erwogen werden. Diese sollte beim pädiatrischen Endokrinologen in Zusammenschau mit richtungsweisenden klinischen Befunden eingeleitet werden.

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 288.1

Tab. 288.1 Differenzialdiagnosen der Pubertas tarda.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
hypogonadotroper Hypogonadismus	selten	Anamnese, klinische Untersuchung, Labordiagnostik, weitere endokrinologische Ausfälle (Panhypopituitarismus)	Labordiagnostik MRT-Schädel indiziert Therapie der Grunderkrankung, Hormonsubstitution
hypergonadotroper Hypogonadismus (Mädchen: Ullrich-Turner-Syndrom, Jungen: Klinefelter-Syndrom)	selten	Anamnese, klinische Untersuchung Mädchen: Kleinwuchs und verzögerte Pubertätsentwicklung Jungen: häufig Gynäkomastie, kleines Hodenvolumen, Entwicklungsverzögerung	Labordiagnostik, Chromosomenanalyse Therapie: Hormonsubstitution
nicht endokrinologische, chronische Erkrankungen	häufig	Anamnese, klinische Untersuchung, Basislabordiagnostik	Nachweis nicht endokrinologischer Ursache Grunderkrankung therapieren Labordiagnostik und Röntgenbild der linken Hand
konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)	häufig	Familienanamnese (Pubertätsentwicklung der Eltern), Labor, Röntgenbild der linken Hand	ohne therapeutische Konsequenz normale motorische und geistige Entwicklung bei Wachstums- und Pubertätsverzögerung oft hoher Leidensdruck bei betroffenen Jungen

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie orientiert sich an der zugrunde liegenden Ursache der Pubertas tarda.
- Eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung bedarf in den meisten Fällen keiner Therapie.
- Im Fall eines großen psychischen Leidensdrucks kann die Pubertät jedoch eingeleitet werden. Mit einer Reduktion der Endlänge ist dabei nicht zu rechnen.
- Die hormonelle Therapie sollte vom pädiatrischen Endokrinologen eingeleitet und überwacht werden.

Allgemeine Maßnahmen

- KEV:
  - Meist genügt die beruhigende Beratung.

        - Aufklärung über wahrscheinlich normale Endgrößenprognose und psychische Stützung bis zum verspäteten Pubertätseintritt

Pharmakotherapie

- KEV:
    - In schweren Fällen, bei großen psychischen Problemen und ungünstiger Endgrößenprognose kann eine Pubertätsinduktion erfolgen.
    - Jungen: 50mg (bis 100mg) Depot-Testosteron i.m. einmal im Monat über 3–6 Monate
    - Mädchen: 0,2mg Estradiolvalerat/d
    - Cave: Dosierungen sind in dieser Art nicht im Handel verfügbar.
- Pubertas tarda:
    - Jungen:
        - Testosteronenantat in den ersten 6 Monaten 50mg i.m.
        - Erhöhung ab dem 6. Monat auf 100 mg pro Monat
        - danach individuelle Steigerung auf Erwachsenendosis 250mg alle 4 Wochen
        - nach Erreichen des männlichen Habitus individuelle Hormonersatztherapie
        - Alternativ können pulsatile LHRH-Gaben mittels Pumpe oder eine kombinierte hCG- (humanes Choriongonadotropin) und rhFSH-Injektionstherapie (rhFSH = rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon) erfolgen.
        - Zum Erhalt der Fertilität sollte der βHCG-Gabe gefolgt von einer rhFSH-Gabe der Vorzug gegeben werden (Therapieprotokoll AWMF-LL Pubertas tarda [1]).
    - Mädchen:
        - bei gesichertem Hypogonadismus Pubertätsinduktion mit 0,2mg Estradiolvalerat/d über 6 Monate
        - im 6.–12. Monat Dosissteigerung auf 0,5mg tgl.
        - im 2. Therapiejahr Erhöhung der Estradiolvalerat-Dosis auf 1,0–1,5mg/d und Erweiterung um ein Gestagen 10mg an Tag 14–25
        - Die Medikation wird als dauerhafte Hormonersatztherapie beibehalten, bis alternativ auf ein geeignetes orales Kontrazeptivum umgestellt wird.
    - Die Durchführung der Substitutionstherapie sollte unter Leitung eines Experten erfolgen.

Sonstige

- Therapie ursächlicher chronischer Grunderkrankungen

Nachsorge

- Verlaufskontrollen der Wachstums- und Pubertätsentwicklung sollten alle 6 Monate bis zum Einsetzen der Pubertät erfolgen.
- Die Nachsorge, z.B. bei Malignomen, sollte gemeinsam mit einem pädiatrischen Onkologen erfolgen.

Verlauf und Prognose

- KEV:
    - Endgröße im präpuberalen bzw. frühpuberalen Perzentilenbereich
    - weitere Abklärung, wenn bei Mädchen kein Pubertätseintritt nach 16 Jahren, bei Jungen nach 18 Jahren erfolgt
- endokrinologische Störungen:
    - Mädchen mit Turner-Syndrom bleiben trotz Hormonsubstitution infertil (mögliche Ausnahme: Mosaik X0/XX). Die Endgröße kann durch Gabe von

Wachstumshormonen (STH) erhöht werden, trotzdem bleiben die Mädchen meist kleinwüchsig.

- Bei Jungen kann – je nach Grunderkrankung – in Einzelfällen durch die hormonelle Substitution eine Fertilität erreicht werden.

Literatur

Quellenangaben

- [1] S1-Leitlinie zu Pubertas tarda und Hypogonadismus. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED); AWMF-Register Nr. 174-022 Klasse: S1; Online: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-022l_S1_Pubertas-tarda-und-Hypogonadismus_2021-12_01.pdf; Stand: 29.2.2024

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. S1-Leitlinie – Pubertas praecox (April 2019). Im Internet: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174–015l_S1_Pubertas-praecox_2019–05.pdf; Stand: 26.01.2023
- [2] Ghai K, Cara JF, Rosenfield RL. Gonadotropin releasing hormone agonist (nafarelin) test to differentiate gonadotropin deficiency from constitutional delayed puberty in teen-age boys – a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2980–2986
- [3] Stolecke H. Sexualsteroide bei Ullrich-Turner-Syndrom und Panhypopituitarismus. Workshop, 14th International Symposium on Growth Disorders Budapest: Oktober 1992

Quelle:

Schaaf K. Pubertas tarda. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/11DTTKER